

Methadon

Charakterisierung

IUPAC (englisch): (R,S)-6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one

Summenformel: C₂₁H₂₇NO

Molekulargewicht: 309.5 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Opioid-Analgetikum

Wirkungsweise

Methadon ist ein selektiver μ -Opioidrezeptor-Agonist sowie ein schwacher N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist [1,2]. Im Vergleich zu anderen Opioiden/Opiaten dämpft Methadon durch Blockade des NMDA-Rezeptors die Toleranz- und Abstinenzsymptome von Opioiden. Im zentralen Nervensystem (ZNS) reguliert Methadon die Schmerzleitung und Schmerzempfindung durch Stimulation des endogenen antinozizeptiven Systems. Weitere zentrale Effekte sind Sedierung, Atemdepression, Emesis, Miosis und Hustenreizdämpfung. In der Peripherie kommt es zur Tonuserhöhung der glatten Muskulatur, welche sich im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt als Harnretention und Obstipation bemerkbar macht. Methadon ist ein Razemat, wobei die analgetische, abhängigkeitsentwickelnde und atemdepressive Wirkung dem S-Enantiomer und die antitussive Wirkung dem R-Enantiomer zugeschrieben wird [3].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Methadon wird nach peroraler Aufnahme rasch zu 70-80% absorbiert und erreicht maximale Plasmaspiegel nach 2.5–4 Std. [4,5]. *Distribution:* Das Verteilungsvolumen von Methadon beträgt 4.0 L/kg [6], die Proteinbindung wird mit 90% angegeben [3]. *Metabolismus:* Aus der hepatischen oxidativen Metabolisierung von Methadon entstehen hauptsächlich über CYP3A4 und 2B6 zwei wenig aktive Metaboliten (Methadol, Normethadol) und die beiden inaktiven Hauptmetaboliten 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP) und 2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyralin (EMDP) [7]. *Elimination:* Die Halbwertszeit variiert individuell stark (48-128 Std.), wobei eine Autoinduktion metabolisierender Enzyme und Enzym-Polymorphismen (Fast-Metabolizer) Einfluss auf die Halbwertszeit haben [8]. Methadon und seine Metaboliten werden zu 20-50% renal eliminiert. Bei niereninsuffizienten Patienten wird ein grösserer Teil biliär eliminiert; eine Dosisanpassung kann erforderlich werden [9].

Schwangerschaft

Methadon wird von Schwangeren um einen Faktor 1.5 bis 2 rascher aus dem Blut eliminiert als von Nicht-Schwangeren; C_{max} und AUC sind entsprechend im 2. und noch ausgeprägter im 3. Trimenon vermindert [10,11].

Im in vitro Plazentaperfusionsmodell zeigt sich ein asymmetrischer plazentarer Transfer vom mütterlichen zum fetalen Blut zu Gunsten der mütterlichen Seite, d.h. es finden sich im fetalen Blutkreislauf kaum messbare oder viel tiefere Spiegel als im mütterlichen; hingegen akkumuliert Methadon im plazentaren Gewebe (Kotyledon) [12,13]; der Grund könnte die Bindung an das Transporterprotein p-Glykoprotein sein. In vivo Daten bestätigen 10-fach höhere Konzentrationen im Nabelschnurblut als im plazentaren Gewebe, wobei bei höheren mütterlichen Dosen grundsätzlich höhere Konzentrationen zu finden sind; Methadon (und andere Opiate) sind zudem

im Mekonium noch nachweisbar, wenn sie in der Nabelschnur nicht mehr messbar sind [14].

Stillzeit

Angaben zu den Konzentrationen in der Muttermilch bleiben (ev. methodenabhängig) kontrovers. Gemeinsam ist, dass sie einen grossen Streubereich aufweisen und dies sowohl individuell als auch im Verlaufe der Stillzeit (z.B. 21-462 ng/ml; n=8; Dosen von 50-105 mg/Tag im Verlauf der ersten 30 Tage p.p.) [15]. Dabei sollen die Muttermilchkonzentrationen mit der mütterlichen Dosis und den mütterlichen Plasmakonzentrationen korrelieren [16] mit Vorherrschaft des R-Enantiomers in der Muttermilch bzw. es soll keine Korrelationen geben [15]. Bei allen bisherigen Daten bleiben die Konzentrationen in der Muttermilch weit unter denjenigen im mütterlichen Plasma [15,16]. Auch die kindlichen Plasmakonzentrationen sind tief (2.2-8.1 ng/ml (entspricht täglich ein-genommener TD 0.004 mg (Tag 1) - 0.152 mg (Tag 30))) [15].

Anwendung

Methadon ist für folgende zwei Indikationen zugelassen:

- Substitutionstherapie bei Heroinentzug.
- Mittelstarke bis starke akute und chronische Schmerzzustände bei ungenügender Wirksamkeit von Nichtopioid-Analgetika und/oder schwacher Opioiden wie z.B. postoperative Schmerzen, Nieren- und Gallenkoliken, Tumorschmerzen [3].

Dosierung

Analgesie

Generell sollte Methadon in der kleinsten effektiven Dosis eingesetzt werden, um eine Abhängigkeit und Toleranzentwicklung zu minimieren. Dosisanpassungen sollten entsprechend dem Alter, der Komedikation und Komorbiditäten angepasst werden. Ferner können individuelle Dosierungen von den Maximaldosierungen abweichen.

- Tabletten 5mg: 0.5–3 Tabl. alle 6–8 Std. (max. ED: 20 mg, max. TD 60 mg)
- Lösung 1–5%: 2–15 mg alle 6–8 Std.
- Suppositorien 10mg: nach Bedarf mehrmals täglich 1 Suppositorium (max. ED: 20 mg, max. TD 60 mg)
- Ampullen 10mg: i.m. oder s.c. initial 2.5–10 mg, Erhaltungsdosis alle 3–4 Std., (max. ED 20 mg, max. TD 60 mg); i.v. initial, langsam 2.5 mg, Erhaltungsdosis alle 3-4 Std.

Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit

Initial 20–50 mg p.o. (in der Regel 1. Dosis 30 mg, bei Bedarf nach 4–8 Std. 10 mg); Erhaltungsdosis individuell, graduelle Dosisreduktionen alle 2 Tage [3].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Häufig treten opioid-bedingte UAW des Gastrointestinaltraktes (Nausea, Emesis, Obstipation) auf. Gelegentlich kommt es zu zentralnervösen Effekten (Vertigo, Somnolenz, Sedation, Euphorie und Dysphorie) und zu dosisabhängiger Atemdepression [3,17,18].

Schwangere

Zwei systematische Reviews aus dem Jahre 2016 und 2014 finden ein signifikant niedrigeres Risiko für Frühgeburten [19] bzw. ein höheres Gestationsalter [20] sowie

ein höheres Geburtsgewicht und einen grösseren Kopfumfang unter Schwangerschaften mit Methadon im Vergleich zu Buprenorphin [19,20].

Fetus

Die maternale Tagesdosis korreliert direkt proportional mit einer Verzögerung des fetalen Wachstums und neonatalen Komplikationen bei der Geburt. In diesen Tatbestand ist jedoch die Bedeutung des gleichzeitigen Abusus von Amphetaminen, Benzodiazepinen, Alkohol, Nikotin einzuschliessen [21].

Eine mehrmalige auf den Tag verteilte Gabe der Methadondosis (20-120 mg) hat gegenüber einer einmalig verabreichten Tagesdosis eine geringere Unterdrückung der fetalen, neurobiologischen Parameter zur Folge. Eine aufgeteilte Tagesdosis bei Schwangeren im Methadonprogramm könnte einen Vorteil für die Feten bringen [22].

Neugeborenes/Gestillter Säugling

Im Vordergrund stehen beim Neugeborenen das potentiell reduzierte Geburtsgewicht sowie die Dauer und Schwere des neonatalen Entzugssyndroms (neonatal abstinence syndrome, NAS): Methadon wurde in verschiedenen Versuchsanordnungen mit Buprenorphin und Morphin verglichen. Die Unterschiede bezüglich Geburtsgewicht und NAS sind zwischen den Substanzen diskret bzw. statistisch nicht signifikant; bei Buprenorphin sind die Daten tendenziell günstiger [20,23]. Für das NAS ist der Zusammenhang zwischen der maternalen, in der Schwangerschaft verbrauchten Dosis und dem Schweregrad eines NAS nicht gegeben [24]. Hingegen könnte die zum Entbindungszeitpunkt eingenommene mütterliche Dosis eine Rolle spielen. Eine Erhöhung der letzten Methadondosis vor der Geburt um 5.5 mg verlängert die Behandlung eines NAS um einen Tag ($p < 0.001$; 95% CI, 0.112-0.255) [25]. Verschiedene Studien zeigen zudem den klaren Vorteil, Heroin durch Methadon (oder Buprenorphin) zu ersetzen. Gegenüber Schwangeren mit einer Substitutionstherapie (Methadon bzw. Buprenorphin) gab es bei den Heroin-abhängigen Schwangeren statistisch signifikant mehr plazentare Veränderungen und Neugeborene mit tiefem Geburtsgewicht bzw. IUGR [26]. Auch die Beziehung zwischen der mütterlichen Dosis und dem Risiko eines reduzierten Geburtsgewichts bzw. der neonatalen Mortalität ist bei Schwangeren mit Heroinkonsum signifikant ausgeprägter als bei Schwangeren mit Methadonkonsum [24, 27]. Es treten keine verhaltensneurologischen Effekte bei den gestillten Kindern auf [15]. Diese Situation ändert sich auch bei langzeitgestillten Kindern (6 Monate) nicht [28]. Die aufgenommene Dosis Methadon über die mütterliche Milch verhindert ein fetales Abstinenzsyndrom nicht, kann es aber mildern [29].

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Methadon, chronisch-respiratorische Insuffizienz, Pankreatitis, akutes Abdomen, während der Geburt und in der Stillzeit, schwere Leber- und Niereninsuffizienz, Gehirntrauma, intrakranielle Hypertension und akute alkoholische Intoxikation [3,18].

Interaktionen

Pharmakokinetischer Art: Inhibitoren von CYP3A4 (QT-Verlängerung, Torsades de pointes): Azol-Antimykotika (Fluconazol), Makrolid-Antibiotika (Erythromycin), HIV-Proteinase-Hemmer (Saquinavir, Ritonavir) und nichtnukleosidale RT-Hemmer (Efavirenz), Kalziumantagonisten (Diltiazem).

Induktoren von CYP3A4 (Senkung des Methadon-Spiegels): Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Primidon, Rifampicin und Johanniskraut-Präparate.

Pharmakodynamischer Art (Verlängerung QT-Intervall): Antiarrhythmika Klasse Ia (Chinidin, Disopyramid) und Klasse III (Sotalol, Amiodaron), Neuroleptika (Phenothiazine, Thioridazin), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin) und Tetrazyklike (Maprotilin), antimikrobielle Wirkstoffe (Moxifloxacin u.a.) und Antihistaminika (Terfenadin, Mizolastin, Diphenhydramin) [3,18].

Empfehlungen

Fachgesellschaft

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** ACOG Statement on Opioid Use During Pregnancy [30].

Fachorganisationen

- **Motherisk Team, Toronto:** “The very low concentrations of methadone in breast milk reported in the literature support the recommendation to not discourage breastfeeding women from using methadone treatment, regardless of the dose” [31].
- **WHO:** Methadon-Substitution während der Schwangerschaft wird bei Rückfall unter der Naltrexon – Substitution als möglich angesehen. “If a patient becomes pregnant during naltrexone maintenance, inform on the risks, ask for informed consent to continue, consider methadone maintenance in case of relapse” [32].

Nicht verfügbar:

CFPC, CNGOF, DGGG, OEGGG, SGGG,
Embryotox, ENTIS, European Teratology Center, Reprotox®

Empfehlung der SAPP

Opioid-abhängige, schwangere Frauen sollten für ein Substitutionsprogramm mit Methadon gewonnen werden. Methadon-substituierte Mütter können ihr Kind im monitorierten Rahmen stillen.

Literatur

Cochrane Database Review

[23] Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2013 Dez 23 ;(12):CD006318.

Metaanalysen

[19] Zedler BK, Mann AL, Kim MM, Amick HR, Joyce AR, Murrelle EL, Jones HE. Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. Addiction 2016;111:2115-28.

[20] Brogly SB, Saia KA, Walley AY, Du HM, Sebastini P. Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2014;180:673-86.

[24] Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, Murphy DJ. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. Addiction 2010;105:2071-84.

[27] Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. Addiction 1999;92:1571-9.

Randomisierte Studien

[22] Jansson LM, Dipietro JA, Velez M, Elko A, Knauer H, Kivlighan KT. Maternal methadone dosing schedule and fetal neurobehaviour. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:29-35.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[26] Binder T, Varinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:80-6.

Retrospektive Beobachtungsstudie

[25] Lim S, Prasad MR, Samuels P, Gardner DK, Cordero L. High-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:70.e1-5.

Prospektive Kohortenstudie

[21] Woudes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:406-13.

Retrospektive Kohortenstudie

[29] Dryden C, Young D, Hepburn M, Mactier H. Maternal methadone use in pregnancy: factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *BJOG* 2009;116:665-71.

Pharmakokinetik

[5] de Castro J, Aguirre C, Rodriguetz-Sasiain JM, Gomez E, Garrido MJ, Calvo R. The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Biopharm Drug Dispos* 1996;17:551-63.

[6] De Vos JW, Geerlings PJ, van den Brink W, Ufkes JG, van Wilgenburg H. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:361-6.

[7] Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19:13-24.

[8] Li Y, Kantelip JP, Gerritsen-van Schieveen P, Davani S. Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. *Mol Diagn Ther* 2008;12:109-24.

[9] Kreek MJ, Schechter AJ, Gutjahr CL, Hecht M. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend*. 1980;5:197-205.

[10] Jarvis MA, Wu-Pong S, Kniseley JS, Schnoll SH. Alterations in methadone metabolism during late pregnancy. *J Addict Dis* 1999;18:51-61.

[11] Ke AB, Nallani SC, Zhao P, Rostami-Hodjegan A, Unadkat JD. Expansion of a PBPK model to predict disposition in pregnant women of drugs cleared via multiple CYP enzymes, including CYP2B6, CYP2C9 and CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:554-70.

[12] Malek A, Obrist C, Wenzinger S, von Mandach U. The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of methadone. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:61-9.

[13] Nekhayeva IA, Nanovskaya TN, Seshmukh SV, Zharikova OL, Hankins GDV, Ahmed MS. Bidirectional transfer of methadone across human placenta. *Biochem Pharmacol* 2005;69:187-97.

[14] de Castro A, Jones HE, Johnson RE, Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. Methadone, cocaine, opiates, and metabolite disposition in umbilical cord and correlations to maternal methadone dose and neonatal outcomes. *Ther Drug Monit* 2011;33:443-52.

[15] Jansson LM, Choo R, Velez ML, Harrow C, Schroeder JR, Shakleya DM, Huestis MA. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics* 2008;121:106-114.

[16] Bogen DL, Perel JM, Helsel JC, Hanusa BH, Thompson M, Wisner KL. Estimated infant exposure to enantiomer-specific methadone levels in breastmilk. *Breastfeed Med* 2011;6:377-84.

[17] Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternier E. Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharm Res* 2004;50:551-9.

[28] Jansson LM, Choo R, Velez ML, Lowe R, Huestis MA. Methadone maintenance and long-term lactation. *Breastfeed Med* 2008;3:34-7.

Reviews

[2] Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S, Christrup LL, Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem Pharmacol* 1998;56:533-9.

[4] Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153-93.

Fachbücher

- [1] Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Limbird LE, Hardman JG, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996; 521-55.
[18] Bowery NG. Methadone xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2008, p.1-4.

Fachinformationen

- [3] Arzneimittelinformation der Schweiz. <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen

- [30] ACOG: ACOG Statement on Opioid Use During Pregnancy
May 26, 2016
<https://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2016/ACOG-Statement-on-Opioid-Use-During-Pregnancy>
[31] Motherisk Program:
http://www.sogc.org/jogc/abstracts/full/200806_DrugsinPregnancy_1.pdf
http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=892
[32] WHO: WHO Guidelines for psychosocially assisted pharmacological treatment of persons dependent on opioids.
http://www.who.int/substance_abuse/activities/background_paper.pdf

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
<http://www.cebm.net/?o=1025>
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

12.06.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): JR, UM, BK, DF